

SP1-2

生体防御ペプチドによる宿主細胞のアポトーシス制御

順天堂大学大学院医学研究科生化学・生体防御学

○長岡 功、鈴木 香、田村 弘志

抗菌ペプチド (α -デフェンシン、 β -デフェンシン、cathelicidin) は病原微生物に対して強力な抗菌作用を有しており、自然免疫において重要な役割を果たしている。さらに、抗菌ペプチドは抗菌作用の他に、サイトカイン生成や炎症細胞を活性化して免疫調節分子としても働くことから、生体防御ペプチドとも呼ばれている。一方、好中球は微生物感染において重要な食細胞の一つであるが、その寿命は短く、種々の菌体分子、生体分子によって調節されている。我々は、以前、ヒト cathelicidin である LL-37 とヒト β -デフェンシン (hBD) である hBD-3 が、それぞれ FPRL1/P2X₇ 受容体と CCR6 受容体を介して好中球の自発的アポトーシスを抑制することを見出した。そこで、今回は、 α -デフェンシンの好中球アポトーシスに及ぼす影響について検討した。

その結果、 α -デフェンシン (HNP) の中で HNP-1 がもっとも強くヒト好中球の自発的アポトーシスを抑制することがわかった。そして、その抑制は、アポトーシス促進タンパク質である truncated Bid の減少と、アポトーシス抑制タンパク質である Bcl-xL の発現増加をともなっていた。また、アポトーシスにともなうミトコンドリアの膜電位変化とカスパーゼ 3 の活性化が抑制されていた。さらに、興味深いことに、P2Y₆ 受容体の選択的アンタゴニストである MRS2578 が UDP のみならず HNP-1 による好中球アポトーシスの抑制をブロックした。これらの結果から、HNP-1 は P2Y₆ 受容体を介したシグナルによって好中球のアポトーシスを制御することが考えられた。

以上の結果から、 α -デフェンシン、 β -デフェンシン、cathelicidin などの生体防御 (抗菌) ペプチドは、それら自身で抗菌作用を示すだけでなく、微生物の排除に重要な役割を果たしている好中球の寿命を制御することで生体防御システムに働いていることが推測された。



長岡 功 (ながおか いさお)

昭和 54 年 3 月 順天堂大学医学部卒業
昭和 54 年 4 月 順天堂大学大学院医学研究科博士課程生理系生化学入学
昭和 58 年 3 月 同大学院修了 (医学博士)
昭和 62 年 11 月 順天堂大学医学部生化学第二講座講師
昭和 62 年 10 月より
平成 1 年 9 月まで米国 National Institutes of Health に留学 (Visiting associate)
平成 2 年 1 月 順天堂大学医学部生化学第二講座助教授
平成 6 年 12 月 順天堂大学医学部生化学第二講座
順天堂大学大学院医学研究科生化学・生体防御学講座教授
順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科教授併任